

Uszkodzenia i naprawa DNA oraz zmienność genów szlaku naprawy DNA przez wycinanie zasad w depresji

Streszczenie

Zaburzenia depresyjne (ZD, depresja) są ciężką chorobą psychiczną, mogącą prowadzić do śmierci samobójczej. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 350 milionów ludzi cierpi na ZD, co stanowi ok. 5% populacji ludzkiej. Depresja jest jeszcze większym problemem w krajach rozwiniętych, takich jak Stany Zjednoczone, gdzie odsetek chorych może stanowić 10%. W Polsce według szacunków Krajowego Konsultanta do Spraw Psychiatrii co 11-ty Polak może mieć objawy zaburzeń depresyjnych. Istnieją badania wskazujące, że do 2020 roku depresja, obok chorób niedokrwienych serca, stanie się jedną z najbardziej ekonomicznie i społecznie problematycznych chorób. Co istotniejsze, około jedna trzecia pacjentów nie odpowiada na tradycyjne, farmakologiczne metody leczenia.

Pomimo intensywnych badań, patogeneza ZD nie została do końca poznana. Wiadomo, że u pacjentów cierpiących na tę chorobę występują zaburzenia w ekspresji neuroprzekaźników, zmiany w osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, strukturalne i genowe zmiany w obrębie mózgu i stan zapalny. Nieliczne prace wskazują, że obok stanu zapalnego u pacjentów z depresją występuje zwiększony stres oksydacyjny. Stres ten spowodowany jest m.in. zwiększoną produkcją mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (RFT), które mogą uszkadzać biomolekuły, w tym DNA. Potwierdza to fakt wykrycia u pacjentów z ZD podwyższonego poziomu dialdehydu malanowego i 8-izo-prostaglandyny F₂ będących markerami oksydacyjnych uszkodzeń kwasów tłuszczowych oraz 8-oksoguaniny (8-oksoG), markera oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Zwiększone stężenie 8-oksoG u pacjentów z depresją stwierdzono w osoczu, moczu i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs). Jednakże, u osób z łagodniejszymi, nieklinicznymi objawami depresji poziom 8-oksoG w moczu nie różnił się od tego wykrytego w grupie kontrolnej. Może to wskazywać na fakt zależności pomiędzy ilością uszkodzeń DNA, a intensywnością objawów choroby.

8-oksoG należy do grupy oksydacyjnych modyfikacji zasad azotowych, które są w głównej mierze usuwane przez szlak naprawy DNA przez wycinanie zasad (BER). W szlaku tym możemy wyróżnić 4 etapy: rozpoznawanie i wycięcie uszkodzonej zasady przez glikozylazę, modyfikację powstałego miejsca apurynowego/apirimidynowego (AP) przez liazę miejsca AP (APEX1) lub glikozylazę posiadającą tego typu aktywność, syntezę

naprawczą przeprowadzaną przez polimerazy DNA oraz na końcu połączenie dwóch odcinków naprawianej nici przez ligazę lub też w przypadku szlaku alternatywnego usunięcie struktury odstającej nici przez FEN1 i ligację. Dodatkowo występują białka spełniające rolę rusztowania lub receptora, takie jak XRCC1 i PARP1.

W niniejszej pracy zbadano poziom uszkodzeń DNA, pęknięć nici, miejsc alkalicznie labilnych oraz modyfikacji oksydacyjnych puryn i pirymidyn, jak również efektywność naprawy DNA u pacjentów z depresją w porównaniu do grupy kontrolnej bez zaburzeń psychicznych. Dodatkowo ze względu na to, że obecność polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w genach kodujących białka naprawy może modulować efektywność tej naprawy DNA, zbadane zostało 12 tego typu polimorfizmów w 9 genach kodujących białka BER.



DNA damage and repair, and variability of genes of base excision DNA repair pathway in depression

Summary

Depressive disorder (DD, depression) is severe psychiatric illness, which can lead to suicidal death. According to World Health Organization about 350 mln people suffers from this diseases, which is 5 % of global population. Depression is even bigger problem in Western countries, for example in United States, where it can affect 10% of residents. According to National Consultant for Psychiatry, in Poland every eleventh citizen may have depressive symptoms. Some estimates show that by 2020 the disease will be the second-most serious illness in terms of social and economic burden, exceeded only by ischemic heart disease. To make matters worse, approximately one third of DD patients do not respond to traditional pharmacological treatment.

Despite extensive research, pathogenesis of depression is still elusive. Depressed patients have changes in the expression of neurotransmitters, alterations to the hypothalamus-adrenal-pituitary axis, genes structural changes within the brain and inflammation. According to few papers, inflammation is accompanied by elevated oxidative stress. This stress is caused, among other, by increased production of mitochondrial reactive oxygen species (ROS), which may damage biomolecules, including DNA. In agreement with this, patients with DD had increased levels of malondialdehyde and 8-isoprostane F₂, both of which are markers of lipid oxidation, as well as 8-oxoguanine (8-oxoG), oxidative DNA damage marker. Elevated levels of 8-oxoG was found in the patients' urine, plasma and peripheral blood mononuclear cells. However, in patients with milder, non-clinical depressive symptoms, level of urinary 8-oxoG did not differ from the controls. This could mean that there is interdependence between amount of DNA damage and intensity of depression symptoms.

8-oxoG is one of the oxidative modification of DNA bases, which are mainly repaired by base excision DNA repair (BER). Four steps can be distinguished in this pathway: recognition and excision of damaged base done by DNA glycosylase, processing of apurinic/apyrimidinic (AP) site by AP lyase (APEX1) or by glycosylase that have such activity, repair synthesis by DNA polymerase and joining of two fragment of repaired strand performed by DNA ligase or during alternative, long-patch BER removal of flap structures by

FEN1 and ligation. Additionally, there are others proteins, like XRCC1 and PARP1, that function as a scaffold for other proteins or as a receptors.

In this work we measured the level of DNA damage: strand breaks, alkali labile sites and oxidative modification of purines and pyrimidines, as well as DNA damage repair effectiveness in patients with depression as compared to the healthy controls. Since the presence of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding proteins involved in DNA repair may modulate effectiveness of such repair, we genotyped 12 SNPs in 9 genes of BER.

Pietr Cury